

II. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Breslau. **Ueber Nierenveränderungen bei Sulfonal- vergiftung.**

Von Dr. **R. Stern**, Privatdocenten und Assistenzarzt.

Während in den ersten drei Jahren nach Einführung des Sulfonals in die Praxis trotz ausgedehnter Anwendung nur vereinzelte Beobachtungen über schädliche Wirkungen dieses Mittels — und diese meist nach einmaliger Einführung zu grosser Dosen — mitgetheilt wurden, ist seitdem bereits eine ganze Reihe von Fällen bekannt geworden, in denen nach längere Zeit fortgesetztem Gebrauch von Sulfonal in mässigen Einzelgaben schwere Vergiftungserscheinungen, mehrfach mit tödtlichem Ausgange, auftraten.

Der klinische Verlauf derartiger Fälle, die trotz mancher Verschiedenheit im einzelnen doch in vieler Beziehung eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung zeigten, ist in mehreren Beobachtungen ausreichend beschrieben; ich darf in dieser Beziehung auf die kürzlich von Kast¹⁾ gegebene, zusammenfassende Schilderung verweisen. Dagegen ist uns die pathologische Anatomie der Sulfonalvergiftung bisher fast gänzlich unbekannt.

In 10 von 13 tödtlich verlaufenen Fällen, die Kast (l. c.) aus der Litteratur und nach priyaten Mittheilungen zusammenstellen konnte, fehlt ein Sectionsbericht, in zwei Fällen war der Sections-

¹⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXI, 1892.

befund völlig negativ, in einem Falle von Geill ergab die Autopsie „nichts, was für die Erklärung der Vergiftungserscheinungen von Bedeutung wäre, abgesehen von Zeichen chronischer Nephritis: Verwachsungen der Nierenkapsel, Trübung des Nierenparenchyms“. Seitdem sind, soweit ich aus der mir zugänglichen Litteratur ersahen konnte, noch fünf weitere tödtlich verlaufene Fälle von zwei dänischen Autoren, Fehr¹⁾ und Friedenreich²⁾ mitgeteilt worden; in einem Falle von Fehr findet sich ein Sectionsbericht: „Leptomeningitis chronica; emollitio circumscripta partis dorsalis medullae spinalis. Hypostasis lobi inferioris pulmonis dextrae Cyanosis hepatis et renum“. Ausserdem hat Helweg³⁾ das Rückenmark eines von Geill beschriebenen — mit dem vorhin erwähnten wohl identischen — Falles nachträglich mikroskopisch untersucht und giebt an, „Degeneration aller Nervenzellen in den Vorder- und Hinterhörnern sowie bedeutende Verminderung ihrer Zahl“ gefunden zu haben.

Im Folgenden soll über einen tödtlich verlaufenen Fall von Sulfonalvergiftung berichtet werden, bei dem die mikroskopische Untersuchung der Nieren — die, wie es scheint, in den bisher zur Section gelangten Fällen nicht ausgeführt wurde — ausgedehnte und hochgradige Veränderungen ergeben hat.

Eine 70jährige Dame, Mathilde C., aus der Praxis eines hiesigen Collegen, die seit dem Sommer 1891 an einer Psychose litt, erhielt wegen Unruhe und Schlaflosigkeit seit Ende August oder Anfang September 1892 Sulfonal (aus der Riedel'schen Fabrik), zunächst jeden Abend 1 g. Anfang October wurde diese Dosis, da sie nicht mehr genügend wirkte, verdoppelt. Mehrmals wurde das Sulfonal für einen oder mehrere (bis acht) Tage ausgesetzt. Es bestand fortgesetzt hartnäckige Obstipation. Mitte Januar verschlimmerte sich der Zustand der Patientin; sie konnte schlecht schlucken, musste öfters erbrechen, ihre Verwirrtheit und Schwäche nahmen zu. Zu dieser Zeit wurde das Sulfonal nur noch selten gegeben. Am 22. Januar fiel dem behandelnden Arzte die eigenthümliche, dunkle Färbung des Urins auf; er übergab mir denselben zur Untersuchung.

Die Farbe des Harns war sehr dunkel, bläulich roth, an die Färbung von Burgunder oder von dunkler Kirschsauce erinnernd, die Reaction stark sauer. Der Harn zeigte einen eigenthümlichen, scharfen, harzigen Geruch. Specifisches Gewicht 1021. Ueber die tägliche Harnmenge kann ich keine genauen Angaben machen; jedenfalls war sie vermindert. Bei geeigneter Verdünnung und Zusatz von Salzsäure, resp. Ammoniak ergab die spectroskopische Untersuchung die Spectra des Haematoporphyrin, in saurer, resp. alkalischer Lösung.⁴⁾ Ausserdem zeigte der Harn, direkt untersucht, einen breiten Streifen, der in seiner Lage demjenigen des Urobilins entsprach. Haemoglobin war weder spectroskopisch noch durch Heller'sche Probe nachweisbar. Der Harn enthielt weder Eiweiss noch Zucker. Die Untersuchung auf Gallenfarbstoff, Aceton und Acetessigsäure fiel ebenfalls negativ aus. Mikroskopisch fanden sich nur einige Leukocyten. In einem zwei Tage später untersuchten Harn liess sich eine Spur Eiweiss nachweisen, mikroskopisch waren in diesem Harn auch einige ausgelaugte rothe Blutkörperchen und sehr spärliche hyaline Cylinder zu finden. Die Färbung des Harns war weniger intensiv als in dem zuerst untersuchten Harn. Die spectroskopische Untersuchung ergab wieder das Vorhandensein von Haematoporphyrin.

Sofort nach Feststellung der Haematoporphyrinurie wurde das Sulfonal definitiv fortgelassen, indess verfiel Patientin am 29. Januar in vollständiges Coma, das nach fast 48stündiger Dauer mit dem Tode endete. Während des Comas war die Athmung wenig beschleunigt und tief, der Puls bis kurz vor dem Tode voll und gespannt. Die Gesamtmenge des (im Laufe von fünf Monaten) verbrauchten Sulfonals liess sich nicht mehr genau feststellen, sie dürfte auf ungefähr 150 g zu veranschlagen sein.

Die am Tage nach dem Tode von Herrn Privatdocenten Dr. Kaufmann ausgeführte Autopsie ergab:

Sehr fettreiche Leiche, geringer Icterus.⁵⁾ Herz mit Fett bedeckt, Muskulatur bräunlich gelb, weich, sehr brüchig, von Fett durchwachsen. Die Kranzarterien stark sklerosirt.

Lungen. Oedem, mässiges Emphysem, Hypostase und theilweise Atelectase in beiden Unterlappen. Unter der Pleura einige schiefrig indurirte Stellen.

Milz. Nicht vergrössert (10:6,5:4,5 cm), ziemlich weich, dunkelroth. Rechte Niere (10,5:4,5:3), von blass rothgrauer Färbung. Ziemlich weich, Oberfläche glatt, hier und da sieht man verkalkte Glomeruli und kleine Cysten. Rinde im allgemeinen verschmälert, Markkegel verkleinert, durch dunklere Färbung scharf abgesetzt, zeigen reichliche Kalk-einlagerungen in Form von gelblichen Strichen.

Linke Niere (10:4,5:3,7 cm). Etwas dunkler gefärbt, sonst von derselben Beschaffenheit wie die rechte. Einige Stellen ihrer Rinde zeigen etwas stärkere Hyperämie.

Leber (22:18:7 cm) stark verfettet; enthält einige kleine Angiome. In der Gallenblase ein grosser Stein, im Ductus cysticus, der mehrere alte Narben zeigt, kleinere krümliche Concremente.

¹⁾ Hospitals-Tidende IX, 44, citirt nach dem Referat in der Deutschen Medicinal-Zeitung 1893, No. 73.

²⁾ Hospitals-Tidende X, 28, referirt ibid.

³⁾ Hospitals-Tidende X, 39, referirt ibid.

⁴⁾ Vergl. Salkowski (Zeitschr. f. physiol. Chem. XV), dessen Verfahren ebenfalls angewendet wurde.

⁵⁾ Dieser auch schon längere Zeit vor dem Tode bei der Patientin beobachtete schwache Icterus hing offenbar mit der auch bei der Section constatirten Cholelithiasis zusammen.

Die Harnblase enthält sehr dunklen Harn,¹⁾ ihre Schleimhaut zeigt eine röthlich-violette Färbung.

Genitalien normal.

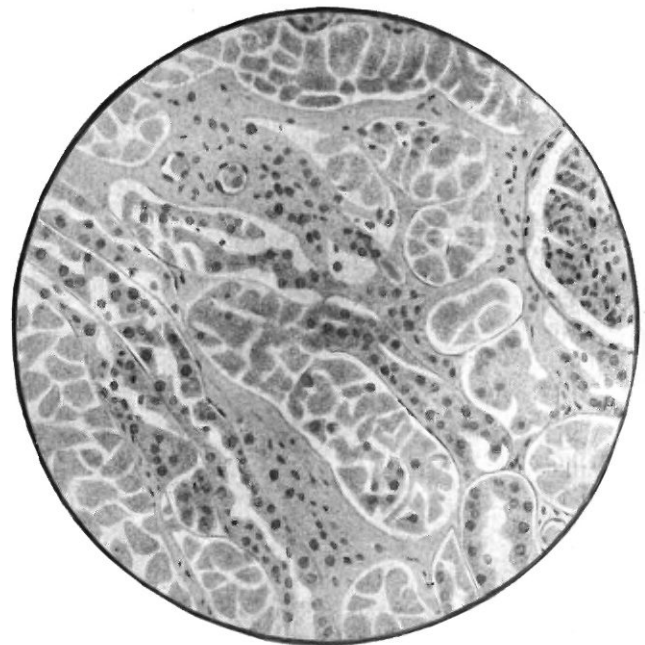
Gehirn. Pia etwas verdickt, sulzig. Die grösseren Gefässe an der Basis leicht sklerosirt und etwas ausgedehnt, die kleineren zart.

Die Section des Gehirns selbst ergiebt keine makroskopischen Veränderungen.

Die Section ergab somit nichts, was als Sulfonalwirkung hätte aufgefasst werden können. Es fanden sich im wesentlichen: Verfettung des Herzens, Sklerose der Kranzarterien, Verfettung der Leber, alte Cholelithiasis, an den Nieren makroskopisch ausser Altersveränderungen nichts Bemerkenswerthes.

Frühere Beobachtungen machten es indess wahrscheinlich, dass das Sulfonal schädliche Wirkungen auf die Nieren ausüben könne. In einigen Fällen von Sulfonalvergiftung wurden Eiweiss und Cylinder im Harn gefunden²⁾, und Kast³⁾ konnte in Thierversuchen gewisse, wenn auch nicht sehr erhebliche Nierenveränderungen feststellen. Es war daher eine mikroskopische Untersuchung der Nieren wünschenswerth.

Nach Härtung, theils in Alkohol theils in Müller'scher Flüssigkeit wurden die Schnitte in Böhmer'schem Haematoxylin und Eosin oder in Alauncarmin gefärbt. Der auffallendste Befund war eine sehr ausgedehnte Nekrose der Harnkanälchen, und zwar sind bei weitem am stärksten die Tubuli contorti, nächst ihnen die aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen betroffen. Man findet in der Rindensubstanz an vielen Stellen ganze Gruppen von Harnkanälchen, in denen nirgends mehr eine Kernfärbung zu erzielen ist (vergleiche die Abbildung). Die



Die Zeichnung ist nach einem mit Haematoxylin gefärbten Präparat mit Zeiss' Ocular II, Objectiv D angefertigt.

Zellgrenzen sind hier völlig undeutlich, an vielen Stellen bemerkt man ausgedehnte Desquamation von Epithelien. In anderen Harnkanälchen finden sich wenigstens einige Zellen, deren Kerne erhalten sind. Die Sammelkanälchen zeigen fast überall normales Verhalten.

An den Glomerulis findet man keine sehr erheblichen Veränderungen: Die Kerne sind meist gut gefärbt; die Kapseln sind etwas verdickt, an manchen Glomerulis enthält der Kapselraum geringe Mengen fädiger und körniger Gerinnungsmassen; an einigen Stellen finden sich auch kleine Blutungen.

Die dicht unter der Rinde gelegenen Gefässe zeigen — besonders in Präparaten von der linken Niere — starke Blutfüllung; an einzelnen Stellen finden sich auch kleine Blutungen im Gewebe und im Innern der Harnkanälchen. Rundzellenherde sind nirgends zu sehen. Das interstielle Bindegewebe ist etwas vermehrt: die Arterien zeigen meist bedeutende Wandverdickung.

Abgesehen von den zuletzt erwähnten Veränderungen, die bei dem hohen Alter der Patientin nichts Auffallendes haben, ist somit der wesentliche Befund — die ausgedehnte Nekrose der Epithelien besonders in den der Secretion dienenden Abschnitten der Harnkanälchen — der einer toxischen Nephritis (Ausscheidungs-

¹⁾ Trotzdem Patientin in den letzten acht Tagen kein Sulfonal mehr erhalten hatte, war die durch Haematoporphyrin bedingte Färbung des bei der Section entnommenen Harns mindestens ebenso dunkel wie in der zuerst untersuchten Harnportion.

²⁾ Siehe besonders den Fall von Kober, Centralbl. für klinische Medicin 1892.

³⁾ l. c.

nephritis). Dass diese als Sulfonalwirkung angesehen werden muss, kann einem Zweifel nicht unterliegen.¹⁾

Ob die Aethylsulfosäure, die mit Wahrscheinlichkeit als das hauptsächlichste Ausscheidungsproduct des Sulfonals zu betrachten ist,²⁾ die menschliche Niere zu schädigen vermag, ist einstweilen nicht zu entscheiden. Bei einem Hunde konnte Kast (l. c.) auch nach verhältnissmässig sehr grossen Dosen Veränderungen des Harns nicht feststellen. Auch über eine etwaige toxische Wirkung des Haematoporphyrins wissen wir vorläufig zu wenig, um dieses für die in unserem Falle gefundenen Nierenveränderungen verantwortlich machen zu können. Immerhin ist zu erwähnen, dass Nencki und Sieber³⁾ bei einem Kaninchen, das 1,5 g. des Natriumsalzes des Haematoporphyrins — eine freilich relativ sehr hohe Dosis — erhalten hatte und am dritten Tage starb, im Harn (ausser Haematoporphyrin und Urobilin) Eiweiss fanden.

Die toxische Wirkung des Sulfonals hat sich auch in dem hier mitgetheilten Falle — wie bei den meisten in der Litteratur berichteten — erst gezeigt, nachdem das Mittel Monate hindurch bis zu einer beträchtlichen Gesamtmenge dargereicht worden war (ca. 150 g im Laufe von fünf Monaten). Auch in unserem Falle handelte es sich wieder, wie in allen bisher mitgetheilten, um eine Frau. Die dauernde Obstipation begünstigte eine cumulative Wirkung; das hohe Alter der Patientin und die schweren Veränderungen ihres Herzens mussten ihre Widerstandskraft sehr beeinträchtigen.

Kast hat bereits betont (l. c.), dass es bei längerem Sulfonalgebrauch geboten ist, zeitweilige Pausen in der Anwendung des Mittels eintreten zu lassen; er hat auch hervorgehoben, dass es sich bei der chronischen Sulfonalvergiftung „nicht um eine jäh hereinbrechende plötzliche Katastrophe handelt, sondern um einen Zustand, der allmählich eintritt und durch charakteristische, uns schwer zu erkennende Vorboten sich ankündigt.“

Von besonderer Wichtigkeit für das rechtzeitige Erkennen der drohenden Gefahr wird eine regelmässig durchgeführte Harnuntersuchung sein: nicht nur das Auftreten von Haematoporphyrinurie, deren ungünstige prognostische Bedeutung bei Sulfonalgebrauch genügend sichergestellt ist, sondern auch das Erscheinen von Eiweiss oder Formelementen im Harn wird uns das Aussetzen des Mittels rathsam erscheinen lassen. Bei schon bestehender Nierenerkrankung wird eine längere Zeit hindurch fortgesetzte Anwendung des Sulfonals besondere Vorsicht erfordern.